

TREBALL DE RECERCA - Estudis de Doctorat

Estudi descriptiu de Tumors Germinals Seminoma (TGS) en un centre de Referència. 15 anys d'experiència.

ALUMNE - Lúdia Robert i Faja

TUTOR - Pablo Maroto Rey

CONVOCATÒRIA - 1 Juny 2011

Departament de Medicina Interna

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

ÍNDEX

1. ABSTRACT del TREBALL	3
2. INTRODUCCIÓ a TUMORS GERMINALS SEMINOMES	4
i. Estadi I	5
ii. Estadi II/III/IV	7
3. MATERIALS i MÈTODES	9
4. RESULTATS	10
5. DISCUSSIÓ	13
6. CONCLUSIONS	15
7. BIBLIOGRAFIA	16

1. ABSTRACT

CONTEXTE - El tumor germinal seminoma (TGS) suposa un 50% de tots els tumors testiculars, i tot i l'excel·lent pronòstic a llarg plaç, està experimentant un increment de la incidència en un grup de la població d'entre 15-35 anys. L'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) juntament amb Fundació Puigvert són centre de referència en el maneig del TGS. Davant l'estadi I s'han aixecat diferents possibilitats terapèutiques que inclouen: seguiment, radioteràpia i 2 cicles de carboplatí amb una àrea sota la corba de 7 (AUC7). Des de fa més de 15 anys, l'HSCSP ha proposat la QMT adjuvant adaptada a aquells pacients amb algun factor de risc

PACIENTS I MÈTODES – De 1994 fins 2009, 168 pacients foren diagnosticats de TGS. De manera retrospectiva s'ha extret informació d'edat, tamany, invasió rete testes, estadiatge al diagnòstic, tractament administrat, supervivència i recaigudes per tal d'analitzar-ne canvis relacionats amb la demografia, maneig terapèutic i supervivència.

RESULTATS - 168 pacients foren diagnosticats de TGS, amb edat mitja de 32a (17.6 fins 68a). Un 85% d'ells foren diagnosticats en Estadi I. Dins de 3 períodes prèviament predefinits (1994-1998 vs 1999-2003 vs 2004-2009) podem observar canvis en tamany tumoral al diagnòstic (5.2 vs 4.1 vs 3.88cm), sense assolir la significació ($p=0.1$). També canvis en l'interval del primer síntoma fins al diagnòstic (60dies vs 34 dies vs 18dies) amb una significació estadística de $p=0.01$. El maneig de l'estadi I ha evolucionat de manera que en el 1er període el tractament adjuvant fou en el 22.5% de pacients vs 77.5% de pacients en seguiment. En el 2n període un augment del 41% vs 58% i en el 3er període experimentà un descens del 29% vs 71%. En els estadis avançats, la tendència és a un augment proporcional dins cada període (11% vs 15% vs 17%), probablement degut a la incorporació de la immigració dins la societat. La supervivència global del 100% a 80.7 mesos de seguiment.

CONCLUSIÓ – L'apropament de l'oncologia a la societat ha aconseguit una millor informació i una millora al diagnòstic prompte dels nostres pacients. També en aquest sentit, estrictament informatiu, aquest treball vol aportar més dades de caràcter evolutiu dins el tractament adaptat al risc. Continuar en aquesta línia intentant validar de forma prospectiva factors de recaiguda és de gran necessitat per tal de disminuir el sobretractament, aconseguint una disminució del risc de recaiguda.

2. INTRODUCCIÓ

El càncer testicular és una neoplàsia poc comú que oscila entre 1-10 casos de cada 100.000 varons i any. No obstant es tracta de la neoplàsia més freqüent en l'interval de 15-35 anys. Per altra banda, registres escandinaus han reportat un augment de la incidència fins a quasi duplicar-se en els últims 15 anys.

Els tumors germinals estan localitzats a nivell testicular en el 90% dels casos. Les localitzacions extragonadals (mediastí, retroperitoneu i sistema nerviós central) suposen mal pronòstic associat al diagnòstic.

La classificació més important rau a nivell anatomopatològic. Tot i que tots els tumors germinals s'originen a partir de la neoplàsia intratubular o també descrita com carcinoma "in situ", el component invasiu presenta comportaments diferents en funció de l'estirpe histològica. Aproximadament, la meitat dels tumors germinals són de tipus seminoma (TGS), i la resta de varietats s'engloben dins els tumors germinals no-seminomatosos (TGNS). La complexitat histològica explica que les variants pures siguin només un 40% dels seminomes i un 20% dels no – seminomes.

El treball de recerca vol centrar-se en els Tumors Germinals Seminoma (TGS), en principi de millor pronòstic, però que segueix suposant un gran repte en l'enfoc terapèutic òptim. Es tracta d'una varietat que apareix entre els 25 – 45 anys, amb una incidència màxima als 35 anys. Microscòpicament la componen agregats sòlids de cèl·lules mononucleades de nuclis amb cromatina fina i uniforme amb citoplasmes amplis i ben definits. Un 20% dels TGS posseeixen cèl·lules del sincitiotroblast amb capacitat de secretar gonadotrofina coriònica (bHCG), sense implicacions pronòstiques. No obstant, la presència d'alfetoproteïna (AFP) és incompatible amb el diagnòstic de seminoma pur. El subtipus de seminoma espermatocític s'exclou de les guies terapèutiques dels TGT, pel seu comportament de benignitat.

ESTADI I	ESTADI II M1 ganglis abdominals	ESTADI III M1 ganglis supra i infradiafragmàtic	ESTADI IV M1 extralimfàtic
Localitzat, sense M1	A: <2cm	A: < 2cm	A,B i C com estadis II i III
	B: 2-5 cm	B: 2-5 cm	M1 pulmonar - L1 <3met i <2cm - L2 >3met i <2cm - L3 3met >2cm
	C: > 5cm	C: > 5cm	M1 hepàtiques (H+)
			M1 cerebral (Br+)

Taula 1. Classificació del Royal Marsden Hospital.

	Bon pronòstic	Pronòstic Intemig
SEMINOMA	Absència de metàstasis viscerals extrapulmonars	Metàstasis viscerals extrapulmonars.

Taula 2. Classificació IGCCCG

La sensibilitat d'aquest tumor a les sals de platí és tan efectiva que ha fet possible una taxa de curació molt alta basada en duracions curtes de tractament, tant en estadis localitzats com metastàsics. La implementació d'aquesta premisa ha permès la progressiva disminució de la Radioteràpia (RT) i l'increment del seguiment.

La maniobra terapèutica universal per tots els TGT és la realització d'una orquiectomia reglada per via inguinal, amb prèvia obliteració del paquet vascular, en prevenció de la disseminació del tumor amb les maniobres de manipulació quirúrgica. Només aquells pacients amb disseminació massiva i mal estat general es podrà diferir l'orquiectomia per realitzar-se després de 1-2 cicles.

2.1. ESTADI I

La interessant controvèrsia resta en el tractament d'aquest estadi, on aproximadament el 85% del pacients es presenten en estadi I. Només un 15% d'ells recidivaran després de l'orquiectomia^{1,2}, essent per tant portadors de malaltia micrometastàsica. Les opcions post cirurgia comprenen des del seguiment⁷, fins la Radioteràpia^{4,5} i la Quimioteràpia adjuvant⁶ (Carboplatí AUC7).

Les dos últimes han estat motiu de comparacions en llargs assajos clínics. La Radioteràpia (RT) començà essent l'estàndard de tractament d'aquest estadi, utilitzant RT "dog leg" i RT paraaòrtica^{4,5} (figura 1). L'estudi TE10⁸ demostrà la mateixa taxa de recidives a l'aplicar el camp reduït de paraòrtic, enlloc del camp extès anomenat "dog leg" (paraaòrtic més ganglis limfàtics ilíacs ipsilaterals).. L'assaig TE18⁹ comparà una radiació estàndard de 30Gy en 15 sessions amb una dosi reduïda de 20Gy en 10 sessions i s'evidencià les taxes de recaiguda lliure no eren inferiors amb dosis reduïdes. No obstant, és conegut que la RT augmenta el Risc relatiu (RR) de segons tumors, incloent càncer de pàncrees (RR 3.8), colon (RR 1.9) i gàstric (RR 4.1)³.

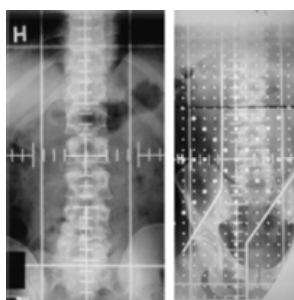


Fig1. Irradiació pèlvica vs paraaòrtica ("dog leg")

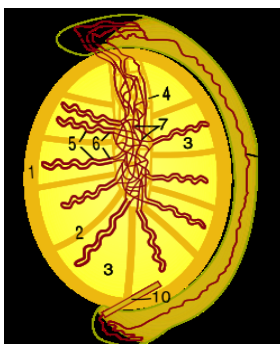
Com alternativa, el tractament amb Quimioteràpia adjuvant ha estat subjecte a discussió. El Medical Research Council (MRC) amb col·laboració de EORTC i ISRCTN27163214 van incloure des de 1996 fins 2001 un total de 1447 pacients. Aquests varen ser randomitzats a tractament amb RT o una dosi única de carboplatí amb una àrea sota la corba (AUC) de 7. Els resultats d'Oliver et al. van mostrar que el Carboplatí no era inferior en termes de recaiguda respecte la Radioteràpia en un seguiment de 4 anys, i aconseguien disminuir el risc de recaiguda a un 5%. No obstant, la crítica d'ambues teràpies és el sobretractament del 80-85% dels pacients, els quals no posseeixen malaltia micrometastàsica.

Poder discriminar els pacients d'alt risc respecte els de bon pronòstic permetria l'evolució cap a una teràpia més adaptada al risc i disminució de sobretractament. En aquesta direcció el Grup Germinal Espanyol va proposar l'aplicació d'un protocol en el qual s'administrava tractament adjuvant només a aquells pacients que complissin algun dels següents factors de risc:

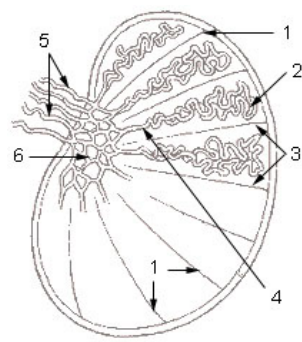
- Tamany superior o igual a 4cm - Estudis retrospectius han demostrat un augment en la taxa de recidiva en tumors de gran tamany. Tassa lliure de recaiguda (TLR) del 93% en tumors més petits a 4cm. 74% en tumors més grans de 4cm i 67% en tumors més gran de 6cm¹⁰.

- Invasió de la Rete Testis - Tot i no haver pogut ésser validat de manera prospectiva com a factor de risc, hi ha nombrosos treballs que descriuen la possible relació amb malaltia micrometastàsica.

La rete testis és la xarxa de canals seminífers que serveix de pont de comunicació a nivell de l'hili testicular. La invasió de la rete testes és del 37% segons la literatura. Un estudi retrospectiu de 638 pacients identificava la invasió de la rete testis com a factor pronòstic tant en l'anàlisi univariats (TLR 86%vs77% $p=0.003$) com en el multivariats (HR 1.7; 95% CI 1.1 - 2.6)⁷. No obstant, l'intent prospectiu de validació (n=88pt) va confirmar el tamany augmentat, però no la invasió de la Rete Testis (HR 1.16 95%; CI 0.69 - 1.96)¹¹.



7= rete testis



6= rete testis

Finalment, la disponibilitat de quimioteràpia curativa en casos de recaiguda, va portar a l'exploració del seguiment com a opció factible davant un estadi I. Els estudis parlen d'un risc del 15-20% de recaigudes en aquests pacients naïves de tractament, sense repercutir en la supervivència global donada la quimio i radiosensibilitat d'aquest tumor.

En aquest sentit, l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) ha estat pioner en el tractament adaptat al risc. Implementant el seguiment en aquells pacients amb baix risc i proposant tractament adjuvant amb quimioteràpia en pacient amb un risc intermig.

2.2. ESTADIS II/III/IV

En estadis més precoç (Estadis IIA i IIB), i en acord amb les guies europees (ESMO), el tractament d'elecció segueix essent Radioteràpia a dosis de 30Gy. No obstant, s'estant explorant noves opcions terapèutiques que compleixin amb la mateixa efectivitat i menys toxicitat associada a llarg plaç. Entre elles destaca l'estudi del Grup Germinal, dins el qual l'HSCSP també n'ha format part. Es proposa un assaig fase II i tractament amb 3 cicles de BEP (Cisplatí 20mg/m²/d i etopòsid 100mg/m²/dia per 5 dies i dosis setmanal de bleomicina 30mg (BE500P)) o 4 cicles d'EP modificat (25mg/m² de cisplatí amb 100mg/m² /di durant 4 dies d'etopòsid (E400P)). Els resultats l'avalen com un tractament ben tolerat i altament efectiu que precisa de futurs estudis randomitzats de cara a una validació definitiva.

Donada la quimiosensibilitat i els resultats de la quimioteràpia en estadis avançats de seminoma, aquesta s'ha establert com a tractament d'elecció en Estadis II-C fins a IV. Actualment l'índex de curació es situa aproximadament al voltant del 100%. De manera contrària, administrar inicialment radioteràpia podria comprometre una administració posterior de Quimioteràpia per depressió medul·lar. La recomanació terapèutica es centra en l'administració de 4 cicles d'EP clàssic o 3 cicles de BEP (opcions equivalents).

S'ha abandonat la irradiació profilàctica de mediastí i fosses supraclaviculars, per escassa eficàcia i posterior morbiditat sobre medul·la òssea.

El seminoma avançat de pronòstic intermig s'ha de tractar com els TGNS amb l'esquema prioritari EP modificat per un total de 4 cicles. De manera alternativa 3 cicles de BEP convencional.

En cas de masses residuals, es recomana la vigilància exclusiva, excepte en masses de més de 3cm en les que s'efectuarà exèresis o biòpsia. Es recomana també realitzar PET-TC i ressecar si SUV elevat que pugui indicar malaltia residual activa. En cas d'observar-se massa viable caldria administra dosis extra de QMT i RT complementària.

Des de l'HSCSP, en aquests últims 15 anys d'experiència, resulta interessant realitzar un estudi descriptiu que englobi el canvi demogràfic de la societat i sobretot la transició progressiva del maneig que ha experimentat aquesta patologia envers una disminució de sobretractament, disminució de radioteràpia i toxicitat associada i inici prompte de sals de platí en casos avançats.

3. MATERIALS I MÈTODES

L'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, juntament amb la Fundació Puigvert ha estat un centre de referència en el maneig dels Tumors Germinals tipus Seminoma (TGS). Això ha significat que des de l'any 1994 fins 2009 s'han tractat un total de 168 TGS. La gran majoria dels pacients foren intervinguts a Fundació Puigvert amb cirurgia de inici. Les cirurgies foren realitzades de manera protocolitzada amb orquiectomia reglada (via inguinal amb prèvia obliteració del paquet vascular), sense violació escrotal en el 100% dels malalts. S'ha realitzat una revisió retrospectiva de tots aquells amb histologia confirmada de seminoma clàssic.

L'estadiatge inicial post orquiectomia ha inclòs en tots els casos un tomografia computeritzada (TC) abdominal amb RX torax o TC tòrax i marcadors tumorals amb beta-human corionic gonadotropin, alfa-fetoproteïna i lactat deshidrogenasa (bHCG, AFP i LDH). S'ha obtingut l'estadiatge en funció de la Classificació del Royal Marsden i grups pronòstics segons la International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG).

En relació al tractament en Estadi I, l'HSCSP des dels inicis ha promogut el tractament adjuvant amb CBDCA AUC7 per 2 cicles, en aquells pacients amb més risc de recaiguda. No obstant, tal i com hem descrit, s'ha discutit molt a favor i en contra de diferents factors de risc. Diferenciarem els 3 períodes en què els pacients eren seleccionats de maneres diferent en base a criteris que han evolucionat lleugerament.

1994 – 1998 → Pacients candidats en cas de invasió vascular¹⁴

1999 - 2003 → Pacients candidats en cas de 1 dels 2 factors de risc¹⁵:

- tamany > o igual a 4cm
- invasió rete testis.

2004 – 2009 → Pacients candidats en cas de complir els 2 factors de risc¹⁶.

Aquest últim període forma part del protocol del Grup Germinal aplicat en règim d'assaig i amb resultats pendents de publicació al Journal Clinical Oncology (JCO).

Els pacients amb malaltia (estadis II/III/IV) reberen tractament amb quimioteràpia basada amb platins en tots els casos, segons esquema BEP per 3 cicles o esquema EP per 4 cicles. En alguns casos concrets en què s'observà massa residual es considerà la cirurgia de les masses residuals.

Les dades recollides inclouen dades demogràfiques, patològiques, estadi, maneig terapèutic, resposta, recidiva i seguiment. El seguiment realitzat es realitzà amb controls trimestrals el primer any i posteriorment semestral amb marcadors, acompanyat de TC abdominal semestral els 2 primers i anys i anual posteriorment.

4. RESULTATS

De 1994 a 2009 es van incloure 168 pacients amb histologia tipus Seminoma Clàssic, revisats de manera central a Fundació Puigvert. La gran majoria es presentaren en Estadi I (n= 143) suposant el 85% del total. La resta (n=25) foren diagnosticats en estadis II (n= 17), estadis III (n=7) i estadi IV (n=1). La supervivència global fou excel·lent amb un 100% a 80.7 mesos de seguiment. Destacar cap pacient difunt de seminoma o toxicitat associada al tractament.

4.1. Estadi I

En aquest estadi, amb un total de n=143 pacients, l'edat mitja de presentació fou 32anys (17.6 – 68 anys). El tamany tumoral mig fou de 4.3cm (2.04 - 6.56) i un 14% dels pacients presentaven invasió de la rete testis. L'interval entre el 1er síntoma fins al diagnòstic es diferí una mitjana de 31 dies (entre 0 i 370 dies). En el total d'aquests anys, un 70% dels pacients va entrar en seguiment i un 30% (n=43) dels pacients reberen tractament adjuvant amb CBDCA amb AUC7 per 2 cicles. La taxa de recaiguda fou d'un 7% en total, un 9.6% (9/93) en el grup de seguiment i un 4.6% (4/43) en el grup de tractament amb CBDCA. L'interval lliure de malaltia (ILM) fou una mitjana de 8 mesos (2.8m- 41mesos).

Dins aquests 15 anys i davant les diferents actituds terapèutiques anteriorment¹⁴⁻¹⁶ comentades, exposem les següents dades. Resulta interessant veure diferències en aquest 15 anys per tal de fer un anàlisi epidemiològic evolutiu en el diagnòstic i maneig d'aquesta malaltia. D'aquesta manera si separem en 3 períodes diferents la malaltia, podem extreure'n els següents resultats.

	Tamany (cm)	Inv. Rete Teste	Interval al diagnòstic
1994 - 1998	5.2 (2.64 – 7.8)	10%	60d
1999-2003	4.1 (1.88-6.2)	12%	34 d
2004-2009	3.88 (2.2 – 5.6)	20%	18d

Taula 3. Factors de risc en l'Estadi I

Aquesta taula (taula 3) mostra canvis en tamany al llarg del temps (5.2 vs 4.1 vs 3.88cm), tot i una p=0.1. Seria necessari una mostra més àmplia per confirmar aquesta tendència. Paral·lelament, l'interval entre el primer síntoma i el diagnòstic pateix un dramàtic descens (60 vs 34 vs 18 dies) amb una significació clara de p=0.01.

	QMT	Seguiment	Recaiguda
1994 - 1998	22.5% (9/40)	77.5% (31/40)	10% 4 post seguiment
1999-2003	41% (23/55)	58% (32/55)	10.9% 1 post QMT 4 post seguiment
2004-2009	29% (14/48)	71% (34/48)	4.5% 1 post QMT 1 post seguiment

Taula 4. Opcions terapèutiques i recaigudes en l'Estadi I.

Les opcions terapèutiques (taula 4) mostren l'evolució en el tractament i posa de manifest que la majoria de les recaigudes sorgeixen dins el grup de seguiment. En relació amb les cirurgies reglades per via inguinal, violació escrotal, destaca l'absència de recaigudes locals..

4.2. Estadi II/III/IV

Els estadis avançats suposen un 14% del total al llarg dels 15 anys descrits (25/168). No obstant all llarg del temps la incidència varia des de un 11% vs 15% vs 17%.

Dels 25 pacients diagnosticats en estadis avançats, destaquem un tamany tumoral mig de 7.46cm (3.68 – 11.08) amb una invasió de la rete testis en un 20% del pacients. Tots els pacients reberen tractament de 1a línia amb sals de platí segons esquema EP per 4 cicles o BEP per 3 cicles. Posterior cirurgia de masses residuals en casos molt puntuals. Destaquen 3 recidives que suposen el 12% d'aquest grup de pacients, rescatats amb quimioteràpia en 2 casos i amb radioteràpia en l'últim donat el petit volum adenopàtic tumoral. Tots ells amb una supervivència global a més de 5 anys del 100%.

També destacar 1 pacient estadi III que desenvollopà un tumor renal a 5 anys post finalització de tractament amb CBDCA

	n pacients	Percentatge	Tamany (cm)	Inv. Rete Testis
1994 - 1998	5	11% (5/45)	7.6 (4.2 – 11)	14%
1999 - 2003	10	15% (10/65)	7.7 (3.4 -12)	14.2%
2004 - 2009	10	17% (10/58)	6.25 (4 – 8.4)	50%

	Estadi inicial	recaiguda
1994 - 1998	5 estadis II	20% (1/5) tractada amb QMT
1999 - 2003	6 estadis II 3 estadis III 1 estadi IV	0%
2004 - 2009	6 estadis II 4 estadis III	10% (1/10) tractada amb RT

Taules 5 i 6. Factors demogràfics, pronòstics, estadiatge i recaiguda en Estadis avançats.

5. DISCUSSIÓ

La incidència de TGS s'ha doblat en els últims 30 anys. Tot i que la supervivència global en aquest grup, independentment del tractament adoptat, s'acosta al 100%, segueix essent un repte l'optimització de tractament després de la cirurgia radical. La malaltia micrometastàsica suposa un 15-20% i desenvoca en una recidiva a nivell retroperitoneal en la majoria dels casos.

L'experiència reportada al nostre centre (HSCSP) intenta mostrar l'evolució demogràfica i dades acumulades en un centre pioner en la teràpia adaptada al risc.

L'estadi I suposa un 85% del total dels pacients atesos al nostre centre. En relació als factors de risc, al llarg d'aquests 15 anys i fruit d'una major concienciació, s'observa una disminució del tamany tumoral pel qual es consulta, podent diagnosticar estadis menys avançats (5.2cm vs 4.08cm vs 3.9cm).

En sintonia amb el que hem descrit anteriorment, també s'aprecia que l'espera entre el primer síntoma i el diagnòstic experimenta una deballada a favor del diagnòstic més prompte (60d vs 34d vs 18 dies). Aquests resultats van afavor d'una major concienciació i un millor diagnòstic en fases més precoces.

Per altra banda, la invasió de la rete testes sembla experimentar un augment (10% vs 12% vs 20%), no obstant no resulta significatiu tenint en compte les dades reportades en la bibliografia en què tassen la invasió de rete teste en un 30-33%.

Els 3 períodes (1994-1998 vs 1999-2003 vs 2004-2009) són representatius de diferents candidats en funció de criteris lleugerament diferents en la selecció de pacients tributaris a seguiment vs tributaris a QMT adjuvant amb Carboplatí. El primer període (1994-1998) va escollir la invasió vascular, no obstant en períodes posteriors es va rebutjar aquesta com a factor de risc. Els nous marcadors pronòstics, tot i estar pendants de validació, semblen apuntar al tamany elevat i la invasió de la rete testes. Els 2 últims períodes recolzen aquests dos factors de risc. En el període 1999-2003, amb un tractament del 41% dels pacients no aconsegueix millorar les recaigudes. En l'últim període 2004-2009, essent més estrictes amb els pacients candidats a tractament adjuvant sí s'observa una tendència a la disminució de recaigudes. Aquest estudi no té la potència ni la intenció de validar una opció respecte l'altra, però recolza la transició a una tractament en pacients de risc.

Dins els pacients en seguiment, la taxa de recidives reportada en la bibliografia engloba un 15-20% del total. Aquests pacients seran candidats a tractament quimioteràpic amb cisplatí amb els efectes cardiovasculars que poden suposar a llarg plaç. Alternativament, la disminució de les recidives fins un 4.5% (període 2004-2009) en els pacients candidats a Carboplatí adjuvant, és una mostra de l'efectivitat del tractament adaptat al risc.

Resulta d'especial interès, l'experiència també recentment reportada per part d'un grup canadenc¹² on es descriuen resultats en 649 pacients durant un període de 10 anys. La seva transició en TGS Estadi I en direcció a una disminució del tractament és molt evident, partint d'un primer període on destaca el sobretractament amb Radioteràpia, fins la pràctica desaparició en favor del seguiment i QMT adjuvant (Fig. 2)

Comparativament amb la nostra experiència, l'HSCSP ha apostat des dels inicis per una teràpia adjuvant amb Carboplatí adaptada al risc, prescindint de la Radioteràpia. Però també resulta remarcable i d'acord amb la tendència a minimitzar l'impacte terapèutic, la disminució progressiva del tractament en l'últim període del 41% fins al 29% (1999-2003 vs 2004 – 2009). (Fig. 3)

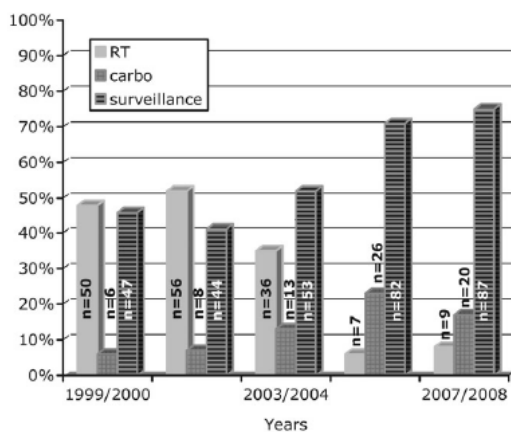


Fig2. Evolució bianal del tractament estadi I (Ref. bibl 12)

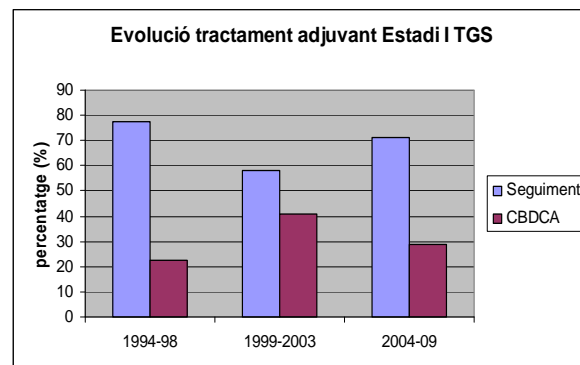


Fig3. Evolució del maneig terapèutic estadi I TGS a HSCSP

Donades les altes tasses de curació, la idoneïtat d'un tractament o altre rau en els efectes a llarg plaç i del potencial benefici o efectes adversos associats a les teràpies implementades.

En els estadis més avançats, la nostra experiència ens descriu una incidència entorn el 14% del total. Evolutivament, el més remarcable és que la proporció dels estadis avançats mostra una tendència a augmentar molt lentament al llarg dels tres períodes (12% vs 15% vs 17%), sense que arribi a la significació. Aquesta informació s'explica per la situació demogràfica en què la societat ha incorporat gran part de la immigració dins el qual han aparegut casos més evolucionats. No obstant, la supervivència segueix sense veure's afectada i es manté en el 100%.

6. CONCLUSIONS

L'augment de incidència del TGS i el canvi demogràfic en una societat com la nostra, juntament amb tots els canvis terapèutics de l'època actual, són un contexte atractiu per l'exploració i descripció evolutiva. La nostra experiència com a centre de referència al llarg dels últims 15 anys reporta un diagnòstic més prompte, amb una disminució del tamany tumoral al moment del diagnòstic i l'interval entre el primer símptoma i el diagnòstic, acompanyat d'una ferma transició envers una disminució del sobretractament a favor d'una teràpia adaptada al risc. És possible descriure un augment relatiu d'estadis avançats en el període 1999-2003 probablement en relació al major increment de la immigració en el període descrit, no obstant la superivivència d'aquesta malaltia es manté una situació d'excelència de fins el 100%.

L'aportació d'aquest estudi pretén unir esforços per tal de disminuir tractaments innecessaris en gran part dels estadis I i intentar aportar més dades en favor del tractament adaptat al risc. En aquest sentit, ha de ser un motiu més per intentar validar factors pronòstics fermes en futurs estudis i poder posicionar la teràpia adaptada al risc en una situació protocolitzada i consensuada a nivell internacional.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Powles TB, Bhardwa J, Shamash J et al. The changing presentation of germ cell tumours of the testis between 1983 and 2002. *BJU Int* 2005; 95: 1197–1200.
2. Warde P, Gospodarowicz M. Evolving concepts in stage I seminoma. *BJU Int* 2009; 104: 1357–1361
3. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, et al: Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: Focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 97:1354-1365, 2005.
4. Martin JM, Panzarella T, Zwahlen DR, et al: Evidence-based guidelines for following stage 1 seminoma. *Cancer* 109:2248-2256, 2007
5. de Wit R, Fizazi K: Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. *J Clin Oncol* 24:5482-5492, 2006
6. Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, et al.; for the MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators. Radiotherapy versus single dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9482):293–300.
7. Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20(22):4448–4452.
8. Fosså SD, Horwich A, Russell JM, et al. Optimal radiotherapy field size for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council (UK) randomised trial. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1146–1154.
9. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. A randomised trial of 30Gy vs 20Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma (MRC TE18, EORTC 30942, ISRCTN18525328). *J Clin Oncol*. 2005;23(6):1200–1208.
10. von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al: Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 29A:1931-1934-1993
11. Chung PW, Daugaard G, Tyldesley S, et al: Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed with surveillance: A validation study. *J Clin Oncol* 28:350s, 2010 (suppl; abstr 4535)
12. C. Kollmannsberger, S. tyldesley, et al. Evolution in management of testicular seminoma population-based outcomes with selective utilization of active therapies. *Annals of oncology*. October 2010.
13. Xavier Garcia-del-Muro, Pablo Maroto, Josep Guma, et al. Chemotherapy as an Alternative to Radiotherapy in the Treatment of Stage IIA and IIB Testicular Seminoma: A Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *JCO*. November 2008.
14. J. Aparicio¹, X. García del Muro, P. Maroto, L. Paz-Ares, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of

postorchiectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma J. Annals of Oncology 14: 867–872, 2003

15. Jorge Aparicio, José R. Germà, Xavier García del Muro, Pablo Maroto, et al. Risk-Adapted Management for Patients With Clinical Stage I Seminoma: The Second Spanish Germ Cell Cancer cooperative Group Study . JCO. December 2005.
16. J. Aparicio, L. Robert, X. Garcia del Muro, J. Guma, et al. a Risk-adapted management of stage I seminoma: Results of the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. Abstract 4532, ASCO 2010.